

Niveles sanguíneos de digoxina en pacientes con fibrilación auricular y su relación con alteraciones de la repolarización y arritmias ventriculares. Hospital de Clínicas. FCM-UNA, Paraguay

Plasma levels of digoxin in patients with atrial fibrillation and its relation to alterations of repolarization and ventricular arrhythmias. Hospital de Clínicas, FCM-UNA, Paraguay

Orlando Robert Sequeira*¹, MD, Osmar Antonio Centurión*^{1,2}, MD, PhD, FACC, FAHA, Judith M. Torales^{1,2}, MD, Laura B. García^{1,2}, MD, Cristina Cáceres¹, MD, María Paniagua¹, MD, FACC, FESC, Oscar A. Lovera¹, MD.

RESUMEN

Introducción: La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más común en el campo de la medicina interna, con prevalencia de 1% y riesgo de vida 25% aproximadamente, después de los 40 años. Estudios previos para examinar la seguridad de la digoxina en pacientes con fibrilación auricular, presentan como limitación, la falta de determinaciones de la concentración sérica de este fármaco, necesarias para definir una posible relación entre dosis y respuesta.

Metodología: Estudio prospectivo, descriptivo, de corte transversal con componente analítico, se analizó el valor de la digoxina en sangre, los tipos de arritmias cardíacas concomitantes con la fibrilación auricular, factores de riesgo, dosis diaria de digoxina recibida, en pacientes ambulatorios de la División de Medicina Cardiovascular-Hospital de Clínicas, de julio a octubre de 2018.

Resultados: De 48 pacientes, 5 (10%) tenían una digoxinemia mayor a 1,2ng/ml, y 43 (90%) pacientes tenían una digoxinemia menor a 1,2ng/ml. Del total de pacientes, 18 (38%) pacientes recibían una dosis diaria de 0,25 mg y 30 (62%) pacientes una dosis diaria menor a 0,25 mg. El trastorno del sistema de conducción más frecuente encontrado fue la alteración de la repolarización (20%), la presencia de ondas Q (9%), las alteraciones de la repolarización con extrasístoles ventriculares y la presencia de ondas T negativas (7%), la presencia de bloqueo completo de rama derecha y hemibloqueo anterior izquierdo (5%). Se encontró una asociación significativa entre la dosis de digoxina y la digoxinemia en rango normal ($p=0,03$); también se halló una asociación significativa entre la digoxinemia alta y alteraciones de la repolarización ($p=0,0005$). Se halló asociación entre la digoxinemia alta y la presencia de aurícula izquierda dilatada ($p=0,001$ OR: 0,8 IC 0,6 – 1,03).

Conclusión: La mayoría de los pacientes presentaron digoxinemia en rango de seguridad es decir menor a 1,2 ng. La mayoría de los pacientes recibían una dosis menor a 0,25 mg. Existe asociación significativa entre la dosis de digoxina y la digoxinemia sérica. También encontramos asociación significativa entre la digoxinemia alta y las alteraciones de la repolarización y la presencia de aurícula izquierda dilatada.

Palabras clave: Fibrilación auricular; Arritmias ventriculares; Dilatación auricular izquierda

ABSTRACT

Introduction: Atrial fibrillation is the most common sustained arrhythmia in the field of internal medicine, with prevalence of 1% and risk of life 25% approximately, after 40 years. Previous studies to examine the safety of digoxin in patients with atrial fibrillation have as limitation, the lack of determinations of the serum concentration of this drug, necessary to define a possible relationship between dose and response.

Methodology: Prospective, descriptive, cross-sectional study with analytical component, the value of digoxin in blood was analyzed the types of cardiac arrhythmias concomitant with atrial fibrillation, risk factors, daily dose of digoxin received, in ambulatory patients from the Division of Cardiovascular Medicine-Hospital de Clínicas, from July to October 2018.

Results: Of 48 patients, 5 (10%) had a digoxinemia greater than 1.2 ng / ml, and 43 (90%) patients had digoxinemia less than 1.2 ng / ml. Of the total patients, 18 (38%) patients received a daily dose of 0.25 mg and 30 (62%) patients a daily dose of less than 0.25 mg. The most frequent conduction system disorder found was the alteration of repolarization (20%), the presence of Q waves (9%), the alterations of repolarization with ventricular premature beats and the presence of negative T waves (7%), the presence of complete blockage of the right bundle branch and left anterior hemiblock (5%). A significant association was found between the dose of digoxin and digoxinemia in the normal range ($p = 0.03$); A significant association was also found between high digoxinemia and alterations in repolarization ($p = 0.0005$). An association was found between high digoxinemia and the presence of a dilated left atrium ($p = 0.001$ OR: 0.8 CI 0.6 - 1.03).

Conclusion: The majority of patients presented digoxinemia in a safety range, that is, less than 1.2 ng. The majority of patients received a dose of less than 0.25 mg. There is a significant association between digoxin dose and serum digoxinemia. We also found a significant association between high digoxinemia and alterations in repolarization and the presence of a dilated left atrium.

Keywords: Atrial fibrillation; Ventricular arrhythmias; Left atrial dilatation.

¹División de Medicina Cardiovascular, Hospital de Clínicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo. Paraguay

²Departamento de Investigación en Ciencias de la Salud, Sanatorio Metropolitano. Fernando de la Mora. Paraguay

Correspondencia: Osmar Antonio Centurión, MD, PhD, FACC, FAHA; osmarcenturion@hotmail.com
Profesor Titular de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción-UNA.

Jefe de la División de Medicina Cardiovascular. Hospital de Clínicas.

Recibido el 23 de marzo de 2019, aprobado para publicación el 20 de mayo de 2019

*Los autores Orlando R. Sequeira y Osmar A. Centurión contribuyeron equitativamente como primer autor para este trabajo de investigación.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más común que se puede encontrar en el campo de la medicina interna, con una prevalencia de aproximadamente el 1% y un riesgo de vida de aproximadamente el 25% después de los 40 años⁽¹⁻³⁾. La fibrilación auricular comparte fuertes asociaciones epidemiológicas con otras enfermedades cardiovasculares como la Insuficiencia Cardíaca y la enfermedad arterial coronaria⁽¹⁻⁵⁾.

Muchos aspectos fundamentales de la FA han sido poco conocidos hasta hace muy poco, y varias características en los mecanismos de la FA dificultan su evaluación adecuada. La FA puede presentarse en una amplia variedad de condiciones clínicas. La estrategia de tratamiento óptima para un paciente individual con FA depende de la afección subyacente del paciente⁽⁶⁻¹⁴⁾. La FA puede tener consecuencias adversas relacionadas con una reducción en el gasto cardíaco y en la formación de trombos auriculares y atriales. Además, los pacientes afectados pueden estar en mayor riesgo de mortalidad⁽¹⁵⁻²⁵⁾. A pesar de los progresos en el tratamiento de los pacientes con FA, esta arritmia sigue siendo una de las más importantes causas de accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca (IC), muerte súbita y morbilidad cardiovascular (CV) en todo el mundo⁽²⁶⁻³¹⁾.

La digoxina es un fármaco antiguo bien estudiado a través de los años y bien establecido en la medicina cardiovascular, que se emplea ampliamente en los pacientes con FA⁽²⁾. Las directrices americanas para el manejo de la FA recomiendan el uso de digoxina, con grado de recomendación I (nivel de evidencia C), para alcanzar el control de la frecuencia cardíaca (FC) en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo reducida. Además, tiene una indicación con grado de recomendación IIa (nivel de evidencia B), en combinación con otros fármacos, como betabloqueantes o calcio-antagonistas no dihidropiridínicos, para pacientes con insuficiencia cardíaca y FE preservada para el control de la FC en reposo y durante el ejercicio. Las directrices europeas para el manejo de la FA recomiendan el uso de digoxina, con grado de recomendación IIa (nivel de evidencia C), para el control de la FC en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción del ventrículo izquierdo⁽³⁾. El empleo de digoxina se ha evaluado en pacientes con insuficiencia cardíaca y ritmo sinusal, pero no hay ningún ensayo controlado y aleatorizado en el que se haya evaluado la eficacia o la seguridad a largo plazo de la digoxina en pacientes con FA⁽²⁾.

No existe un claro acuerdo en los últimos resultados de

varios estudios realizados con digoxina. Recientemente se han publicado varios análisis observacionales, incluidos análisis post hoc de ensayos clínicos, registros y meta-análisis⁽⁸⁻¹⁴⁾. Estos estudios arrojaron resultados contradictorios, debido posiblemente a las diferencias en la población de pacientes y en los métodos analíticos. La digoxina tiene un margen terapéutico estrecho, y sus niveles se ven influidos de manera sustancial por las interacciones farmacológicas y las comorbilidades⁽²⁰⁾. Una limitación importante de varios estudios previos en los que se ha examinado la seguridad de la digoxina en los pacientes con FA es la falta de determinaciones de la concentración sérica de este fármaco, necesarias para definir una posible relación entre dosis y respuesta. Un análisis post hoc del ensayo DIG (Digitalis Investigation Group) en 1171 pacientes con insuficiencia cardíaca pero sin FA sugirió que la concentración de digoxina en suero estaba directamente relacionada con la mortalidad, y que esta era más baja en los pacientes con niveles de digoxina bajos (de entre 0,5 y 0,8 ng/ml) y aumentaba en los pacientes con niveles >1,1 ng/ml⁽²⁾.

Un análisis post hoc del ensayo ARISTOTLE reportó que los pacientes en tratamiento crónico con digoxina en el momento de la aleatorización no presentaron mayor mortalidad, aunque sí aquellos con digoxinemia $\geq 1,2$ ng/mL, aumentando en un 56% comparado con pacientes sin digoxina⁽⁴⁾. Cada incremento de la digoxinemia de 0,5 ng/mL se asoció con un 19% de aumento de mortalidad tanto en pacientes con insuficiencia cardíaca como sin ella. El inicio de tratamiento con digoxina durante el estudio se relacionó con una mayor mortalidad y mayor riesgo de muerte súbita. Estos datos podrían ser suficientes para restringir de una forma muy considerable la prescripción de este fármaco, sin embargo, aunque el mencionado estudio se ha planteado siguiendo una metodología impecable, no debe olvidarse que es un sub-estudio, no pre-especificado, con grupo control apareado por puntuaciones de propensión y con los posibles sesgos que todo ello implica⁽⁴⁾.

Por lo tanto, considerando que varios pacientes atendidos en el ambulatorio de la División de Medicina Cardiovascular reciben digoxina, y teniendo en cuenta que el valor de la digoxinemia guarda relación con la mortalidad y muerte súbita, realizamos este estudio para determinar el valor de la misma con relación a trastornos del sistema de conducción, alteraciones de la repolarización que puedan conducir a arritmias cardíacas, alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas y ciertas morbilidades en nuestros pacientes con fibrilación auricular.

OBJETIVO

Determinar la digoxinemia y su relación con trastornos del sistema de conducción y alteraciones de la repolarización que conducen a arritmias cardiacas concomitantes con la FA en los pacientes que consultan en la División de Medicina Cardiovascular de julio a octubre de 2018.

Para ello fue necesario evaluar los tipos de fibrilación auricular presentes, describir la frecuencia de pacientes que reciben dosis de digoxina de 0,25mg/d., describir tipo de anticoagulantes utilizados en los pacientes con patología no valvular, identificar los factores de riesgo más frecuentes de la población de estudio; identificar los trastornos electrocardiográficos, describir las alteraciones ecocardiográficas, cuantificar los pacientes con FE disminuida, y determinar la existencia o no de asociación entre dosis de digoxina y digoxinemia, entre digoxinemia y alteraciones electrocardiográficas y entre digoxinemia y alteraciones ecocardiográficas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de diseño descriptivo, de corte transversal con componente analítico. Fueron incluidos pacientes adultos ambulatorios de ambos sexos con diagnóstico de Fibrilación Auricular en tratamiento con digoxina, de la División de Medicina Cardiovascular-Hospital de Clínicas en el periodo comprendido entre julio a octubre de 2018.

Se analizaron las siguientes variables, los tipos de arritmias cardiacas concomitantes (fibrilación auricular), el valor de la digoxinemia, dosis diaria de digoxina recibida, tipos de anticoagulantes utilizados. Factores de riesgo (insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, valvulopatías, hipertensión arterial, Diabetes Mellitus tipo 2, tabaquismo, dislipidemia, alcoholismo). Las alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas.

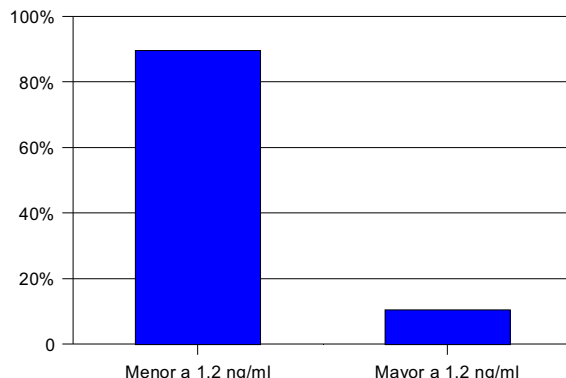
Se elaboró una planilla en Excel 2010, donde fueron consignadas las variables del estudio. La planilla confeccionada fue llenada por el investigador, de las fichas clínicas que cumplían los criterios de inclusión. Se utilizaron estadísticas descriptivas y analíticas, para el contraste de hipótesis se utilizó la prueba de ANOVA, siendo considerada la digoxinemia como una variable ordinal (alto y normal) a ser contrastada con la dosis. Las variables categóricas fueron expresadas como porcentajes y comparadas con el test de Chi cuadrado o con el test de Kruskal-Wallis cuando era apropiado. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

La investigación de la digoxinemia supuso un daño a la integridad de los pacientes. El presente trabajo se desarrolló de acuerdo a una buena práctica clínica, conforme a la Declaración de Helsinki, aprobado por el Comité de Etica institucional, con el respectivo consentimiento informado del paciente. Además se garantizó la protección de sus datos confidenciales.

RESULTADOS

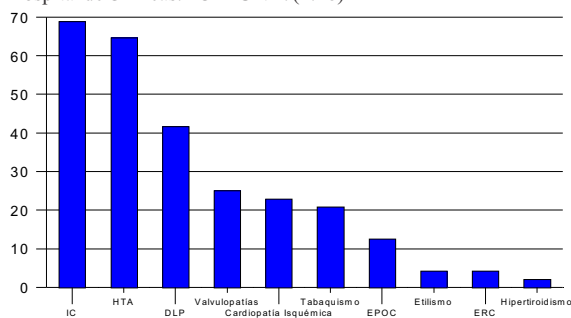
Del total, 48 pacientes, 18 (37,5%) recibían una dosis diaria de 0,25 mg y 30 (62,5%) una dosis diaria menor a 0,25 mg. En relación al nivel de digoxina en sangre registrado, se encontró que de 48 pacientes, 5 (10,4%) tenían digoxinemia mayor a 1,2ng/ml, y 43 (89,6%) pacientes tenían digoxinemia menor a 1,2ng/ml. como se puede apreciar en la Figura 1.

Figura 1. Rango de digoxinemia en pacientes con fibrilación auricular. Hospital de Clínicas. FCM-UNA. (n:48)



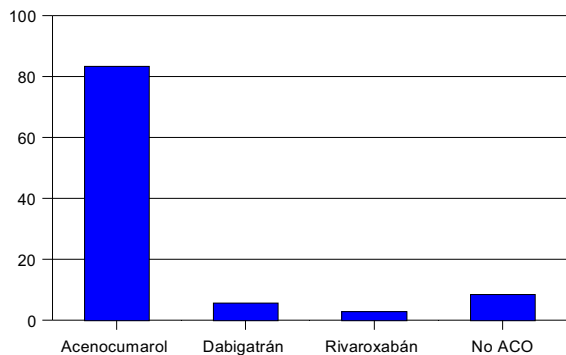
En cuanto a los factores de riesgo observados se encontró, Insuficiencia cardiaca 33(68,75%), Hipertensión arterial 31(64,58), Dislipidemia 20 (41,66%),Valvulopatías 12 (25%), Cardiopatía isquémica 11 (22,91%) Tabaquismo 10 (20,83%), EPOC 6 (12,5%), Etilismo 2 (4,16%), Enfermedad renal crónica 2 (4,16%) (Figura 2)

Figura 2. Factores de riesgo en pacientes con fibrilación auricular. Hospital de Clínicas. FCM-UNA. (n:48)



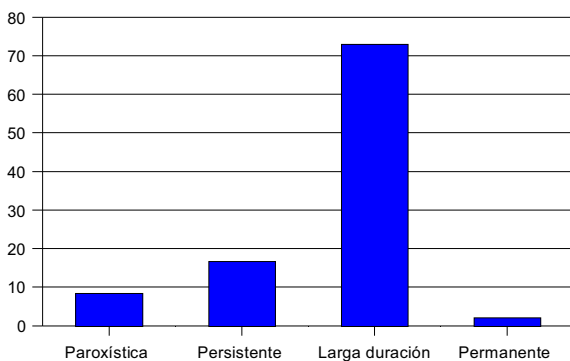
Los tipos de anticoagulantes que recibían los pacientes con fibrilación auricular de causas no valvulares fueron: Acenocumarol 30 (83,33%), Dabigatrán 2 (5,55%), Rivaroxabán 1 (2,77%), 3 (8,33%) no recibía ningún tipo de anticoagulación (Figura 3).

Figura 3. Tipo de anticoagulantes en Fibrilación auricular no valvular. Hospital de Clínicas. FCM-UNA. (n:36)



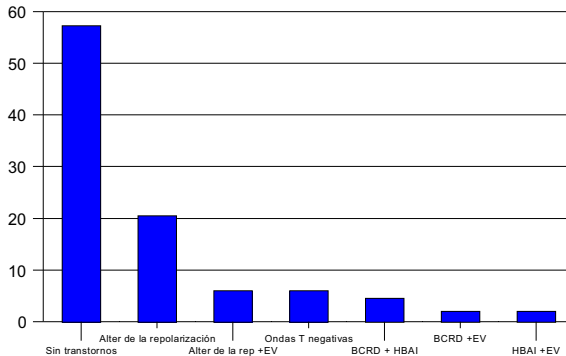
De acuerdo a la clasificación de la fibrilación auricular, los tipos encontrados en este estudio fueron: Los de Larga duración 35 (72,91%), Persistente 8 (16,6%), Paroxística 4 (8,3%), Permanente 1 (2,08%) (Figura 4).

Figura 4. Tipos de fibrilación auricular. Pacientes ambulatorios. Hospital de Clínicas. FCM-UNA



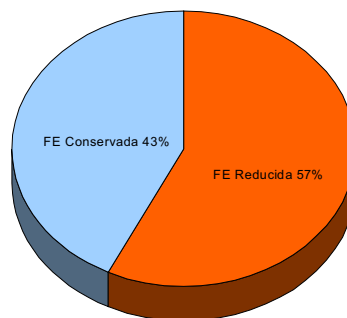
El trastorno del sistema de conducción más frecuente fue la alteración de la repolarización con 9 pacientes (20,45%), la presencia de ondas Q con 4 pacientes (9,09%), las alteraciones de la repolarización con extrasístoles ventriculares y la presencia de ondas T negativas fueron halladas en 3 pacientes cada uno (6,82%), la presencia de bloqueo completo de rama derecha y hemibloqueo anterior izquierdo fue visto en 2 pacientes (4,55%), la presencia de bloqueo completo de rama derecha más extrasístoles ventriculares y hemibloqueo anterior izquierdo más extrasístoles ventriculares fueron visto solo en 1 (2,08%) paciente cada uno, y 27 (57,26%) no presentó ningún tipo de alteración (Figura 5).

Figura 5. Pacientes con FA, tratados con digoxina. Alteración del sistema de conducción. Hospital de Clínicas. FCM-UNA



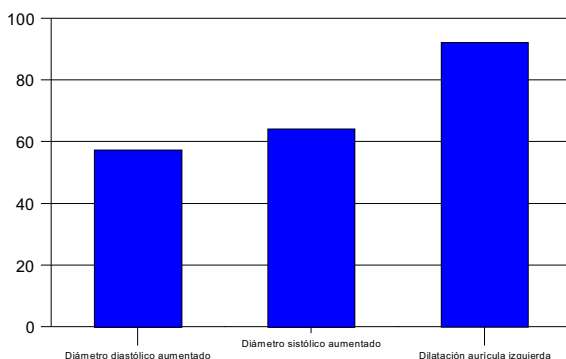
Un total de 27 pacientes presentaron fracción de eyección reducida (56,82%), 21 presentaron fracción de eyección conservada (43,18%) (Figura 6).

Figura 6. Pacientes con FA, tratados con digoxina. Alteración de la fracción de eyección. Hospital de Clínicas. FCM-UNA



25 pacientes presentaron volumen sistólico aumentado (56,82%), 28 pacientes presentaron volumen diastólico aumentado (63,64%) y 41 pacientes presentaron aurícula izquierda dilatada (93,18%) (Figura 7).

Figura 7. Pacientes con FA, tratados con digoxina. Alteraciones ecocardiográficas. Hospital de Clínicas. FCM-UNA



Se encontró una asociación significativa entre la dosis de digoxina y la digoxinemia en rango normal a la prueba ANOVA ($p=0,03$); también se halló asociación significativa entre la digoxinemia alta y alteraciones de la repolarización a la prueba de ANOVA ($p=0,0005$). Se halló asociación entre la digoxinemia alta y la presencia de aurícula izquierda dilatada ($p=0,001$ OR: 0,8 IC 0,6 – 1,03). No se hallaron asociaciones significativas entre la digoxinemia y los factores de riesgo ($p > 0,05$) entre la digoxinemia y la presencia de hemibloqueos, bloqueos de rama derecha, ondas Q y ondas T al ECG ($p > 0,05$), tampoco se hallaron asociaciones significativas entre la digoxinemia y la fracción de eyección, entre la digoxinemia y los volúmenes sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo ($p > 0,05$). Tampoco encontramos una asociación significativa entre la digoxinemia y las arritmias ventriculares ($p > 0,05$).

DISCUSIÓN

La digoxina tiene un margen terapéutico estrecho y sus niveles se ven influidos de manera sustancial por las interacciones farmacológicas y las comorbilidades⁽¹²⁾. En los pacientes con fibrilación auricular tratados con digoxina, la perspectiva es realizar una monitorización de la concentración sérica estableciendo como objetivo un nivel en sangre menor a 1,2ng/ml, ya que valores superiores al mismo se relaciona con aumento de la mortalidad⁽²⁾. En la presente investigación el 10% de los pacientes analizados presentó digoxinemia mayor a 1,2ng/ml.

En estudios recientes observacionales, registros, ensayos clínicos, y meta-análisis sobre la digoxina se han obtenido resultados contradictorios, debido posiblemente a las diferencias en la población de pacientes y en los métodos analíticos. Una limitación importante de todos los estudios previos en los que se ha examinado la seguridad de la digoxina en los pacientes con FA es la falta de determinaciones de la concentración sérica de este fármaco, que son necesarias para definir una posible relación entre dosis y respuesta. La digoxina en dosis bajas ($\leq 0,25$ mg/día), se corresponde con concentraciones séricas de digoxina de 0,5-0,9 ng/ml, y se podría asociar a un mejor pronóstico⁽⁷⁾. En el presente estudio el 37.5% de los pacientes recibían una dosis de 0,25mg/d.

La insuficiencia cardíaca (69%) y la hipertensión arterial (65%) fueron los factores de riesgo más importantes. En el presente estudio. Los fármacos más usados en la prevención de los fenómenos tromboembólicos lo constituyen los antagonistas de la vitamina K, como la warfarina o el acenocumarol,

pero su efecto protector se alcanza recién cuando el paciente tiene un rango internacional normalizado (INR) entre 2 y 3. Lamentablemente, debido a la amplia variabilidad que presentan estos valores de los antagonistas de la vitamina K por las interacciones farmacológicas e inclusive con los alimentos, obliga a un control cercano, permanente y no siempre exitoso de los valores del INR⁽¹³⁾. En los últimos años, se han desarrollado dos grupos importantes de nuevos anticoagulantes orales: los inhibidores directos de la trombina y los antagonistas del factor Xa, que tienen menor interacción con otros fármacos y no son alterados por los alimentos lo cual brinda un manejo terapéutico más cómodo en la dosis⁽¹³⁾. Hemos observado que el acenocumarol (83%) es el anticoagulante más utilizado en la FA no valvulares, y luego el Dabigatrán (6%) en este estudio.

En este estudio, el tipo de fibrilación auricular más frecuente fue el de larga duración 73%, dato muy interesante que nos debería impulsar a insistir con mayor fuerza en la cardioversión temprana, ya sea farmacológica o eléctrica. Aunque los datos sugieren que las estrategias de control de ritmo y frecuencia se asocian con tasas similares de mortalidad y morbilidad grave, como el riesgo embólico, hay varias razones por las cuales se preferiría seguir una estrategia de control del ritmo. Tales como la mejoría de los síntomas, la edad de los pacientes más jóvenes y la remodelación estructural y eléctrica irreversible que puede ocurrir con la FA persistente de larga duración⁽⁶⁾.

Aunque se halló una asociación significativa en la digoxinemia alta y alteraciones de la repolarización, las manifestaciones electrocardiográficas más frecuentes de la toxicidad son los latidos prematuros unifocales ventriculares, un marcado bloqueo AV de primer grado o fibrilación auricular de baja respuesta ventricular⁽¹⁴⁾. Con relación a la funcionalidad del ventrículo izquierdo, el 57% de los pacientes tenían FE disminuida, grupo en el cual las recomendación para tratarlos con digoxina es clase IC. La alteración ecocardiográfica presente en la mayoría de los pacientes fue la aurícula izquierda dilatada hecho que podría ser debido a que la mayoría de los pacientes tenían fibrilación de larga duración e Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida.

El escaso número de pacientes que tratados con digoxina y que cuentan con controles de digoxinemia, hemos considerado como una limitación del presente estudio. No obstante, el registro de ciertas diferencias estadísticas y asociaciones significativas es de destacar. Se observó asociación significativa entre la dosis de digoxina y la digoxinemia en rangos de seguridad en el presente estudio. Además, también

encontramos asociación significativa entre la digoxinemia alta y las alteraciones de la repolarización y la presencia de aurícula izquierda dilatada en pacientes con FA. Datos interesantes que podrían ser estudiados con más detalles en una población más numerosa.

CONCLUSIÓN

En el presente estudio hemos encontrado que la mayoría de los pacientes presentaron una digoxinemia en rango de seguridad es decir menor a 1,2 ng. La mayoría de los pacientes recibían una dosis menor a 0,25 mg. La insuficiencia cardiaca fue el factor de riesgo más frecuente entre los pacientes que participaron del estudio. El acenocumurarol es el

anticoagulante más utilizado en la FA no valvular. La fibrilación auricular de larga duración es el tipo más frecuente de aparición dentro de la clasificación de fibrilación auricular.

La alteración de la repolarización es el trastorno de conducción mayormente encontrado. La dilatación de la aurícula izquierda es el trastorno ecocardiográfico observado en mayor proporción. No encontramos una asociación significativa entre la digoxinemia y las arritmias ventriculares. Sí observamos una asociación significativa entre la dosis de digoxina y la digoxinemia sérica. Además, también encontramos una asociación significativa entre la digoxinemia alta y las alteraciones de la repolarización y la presencia de aurícula izquierda dilatada en pacientes con fibrilación auricular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Centurión OA, Aquino NJ, García LB, Torales JM. Idarucizumab humanized monoclonal antibody fragment, for reversal of Dabigatran therapy for atrial fibrillation. *BloodHeartCirc*. 2017;1:DOI:10.15761/BHC:1000105.
- 2- Lopesetal. Digoxina y mortalidad en la fibrilación auricular. *J Am CollCardiol* 2018;71:1063-74.
- 3- J.A. División Garrote y C. Escobar Cervantes. *Semergen*. 2016;42(4):260-262
- 4- Agustín Fernández. Digoxina en la fibrilación auricular: pocas razones para mantenerla. *Cardiología Hoy*. 19 marzo, 2018.
- 5- Braunwald. *Tratado de Cardiología*. 10ª ed. Barcelona. Elsevier España. 2016.
- 6- Guerra F, Brambatti M, Nieuwlaat R, Marcucci M, Dudink E, Crijns HJGM, et al. Symptomatic atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: data from the Euro Heart Survey. *Europace*. 2017;19(12):1922-1929.
- 7- Kirchhof P et al. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. *RevEspCardiol* 2017; 70(1):50.e1-e84.
- 8- Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ*. 2015;351:h4451.
- 9- Khand AU, Rankin AC, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland JG. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am CollCardiol*. 2003;42:1944-51.
- 10- Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control inpatients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363-73.
- 11- Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, Hillege HL, Tuininga YS, Van Veldhuisen DJ, Rancho AV, Van Gelder IC, RACE II Investigators. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *J Am CollCardiol*. 2011;58:1795-803.
- 12- Zi OJ, Kotecha D. Digoxin: the good and the bad. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26: 585-95.
- 13- Sosa JM, *AnFac med*. 2013;74(2):139-43.
- 14- Dec GW Fuente: Heart Failure and Transplantation Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114, USA *Med Clin North Am*. 2003 Mar;87(2):317-37.
- 15- Centurión OA. Atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Journal of Atrial Fibrillation* 2011;4(1): 287.
- 16- Centurión OA, Torales JM, García LB. Sudden Cardiac Death Associated to Auriculo ventricular Accessory Pathways: Sleeping with the Enemy. *EC Cardiology* 2018;5(9):612-615.
- 17- Centurión OA, et al. Mechanisms for the genesis of paroxysmal atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome: Intrinsic atrial muscle vulnerability vs. electrophysiological properties of the accessory pathway. *Europace* 2008;10(3): 294-302.
- 18- Wellens HJJ and Durrer D. Wolff-Parkinson-White syndrome and atrial fibrillation. Relation between refractory period of the accessory pathway and ventricular rate during atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1974;34(7):772-782.

- 19- Waspe LE., et al. Susceptibility to atrial fibrillation and ventricular tachyarrhythmia in the Wolff-Parkinson-White syndrome: Role of the accessory pathway. *Am Heart J* 1986;112(6):1141-1152.
- 20- Centurión OA, Scavenius KE, García LB, Miño L, Torales J, Sequeira O. Atrioventricular Nodal Catheter Ablation in Atrial Fibrillation Complicating Congestive Heart Failure. *J Atr Fibrillation*. 2018 Jun 30;11(1):1813. doi: 10.4022/jafib.1813.
- 21- Palmisano P, Aspromonte V, Ammendola E, Dell'era G, Ziacchi M, Guerra F, et al. Effect of fixed-rate vs. rate-RESPONSIVE pacing on exercise capacity in patients with permanent, refractory atrial fibrillation and left ventricular dysfunction treated with atrioventricular junction ablation and biventricular pacing (RESPONSIBLE): a prospective, multicentre, randomized, single-blind study. *Europace*. 2017;19(3):414-420.
- 22- Ringwala S, Knight BP, Verma N. Permanent His bundle pacing at the time of atrioventricular node ablation: A 3-dimensional mapping approach. *HeartRhythm Case Rep*. 2017;3(6):323-325.
- 23- Centurión OA, García LB, Marecos A, Torales J, Scavenius K, Miño L, Sequeira O. P-Wave Morphology, Amplitude, Duration and Dispersion in atrial arrhythmias. *J CardiolTherap* 2018;6:1-6.
- 24- Huang W, Su L, Wu S, Xu L, Xiao F, Zhou X, Ellenbogen KA. Benefits of Permanent His Bundle Pacing Combined With Atrioventricular Node Ablation in Atrial Fibrillation Patients With Heart Failure With Both Preserved and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am HeartAssoc*. 2017;6(4). pii: e005309. doi: 10.1161/JAHA.116.005309.
- 25- Björkenheim A, Brandes A, Andersson T, Magnuson A, Edvardsson N, WandtBirger, Sloth PedersenHenriette, PoçiDritan. Predictors of hospitalization for heart failure and of all-cause mortality after atrioventricular nodal ablation and right ventricular pacing for atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16(12):1772-1778.
- 26- Hohendanner F, Heinzel FR, Blaschke F, Pieske BM, Haverkamp W, Boldt HL, Parwani AS. Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2018;23(1):27-36.
- 27- Centurión O, Aquino N, Torales J, Scavenius K, Miño L, Sequeira O. P Wave Duration and Dispersion as a Useful Conventional Electrocardiographic Marker for Atrial Fibrillation Prediction. *J CardiolCurr Res* 2017;8(3):00285.
- 28- Modin D, Sengeløv M, Jørgensen PG, Bruun NE, Olsen FJ, Dons M, Fritz HT, Jensen JS, Biering-Sørensen T. Global longitudinal strain corrected by RR interval is a superior predictor of all-cause mortality in patients with systolic heart failure and atrial fibrillation. *ESC Heart Fail*. 2018;5(2):311-318.
- 29- Birnie D, Hudnall H, Lemke B, Aonuma K, Lee KL, Gasparini M, Gorcsan J, Cerkevnik J, Martin DO. Continuous optimization of cardiac resynchronization therapy reduces atrial fibrillation in heart failure patients: Results of the Adaptive Cardiac Resynchronization Therapy Trial. *Heart Rhythm*. 2017;14(12):1820-1825.
- 30- Sun L, Yan S, Wang X, Zhao S, Li H, Wang Y, Lu S, Dong X, Zhao J, Yu S, Li M, Li Y. Metoprolol prevents chronic obstructive sleep apnea-induced atrial fibrillation by inhibiting structural, sympathetic nervous and metabolic remodeling of the atria. *Sci Rep*. 2017;7(1)
- 31- Centurión OA. Atrial Fibrillation Complicating Congestive Heart Failure: Electrophysiological Aspects And Its Deleterious Effect On Cardiac Resynchronization Therapy. *J AtrFibrillation*. 2009;2(1):143. doi: 10.4022/jafib.143.